

# Radioinmunoterapia en linfoma refractario

## La medicina nuclear más allá de las imágenes

### Radioimmunotherapy in refractory lymphoma

#### Nuclear medicine beyond images

DIANA PÁEZ GUTIÉRREZ • BOGOTÁ

Los linfomas corresponden a un grupo heterogéneo de neoplasias originadas en el sistema reticuloendotelial y linfático. Se agrupan en dos grandes tipos los linfomas de Hodgkin y los linfomas no Hodgkin (LNH).

#### Linfoma no Hodgkin

##### Clasificación

Las clasificaciones usadas actualmente son la REAL (Revised European-American Lymphoma Classification) que apareció en el año (1) 1994 y la reciente clasificación promovida por la Organización Mundial de la Salud (OMS) que se muestra en la Tabla 1. Ambas se basan en definir entidades clínico-patológicas por estudios multiparamétricos (morfología, inmunofenotipo, cariotipo y estudios moleculares). La mayoría de los linfomas son de línea celular B.

##### Clínica

Sería muy extenso hacer una descripción para cada tipo de linfoma. Desde el punto de vista práctico tiene más interés

enfocar la clínica en relación al pronóstico y es tradicional hablar de linfomas indolentes y linfomas agresivos (2).

**Linfomas indolentes.** La naturaleza indolente de un linfoma se traduce en un largo periodo de tiempo desde la aparición del tumor hasta su diagnóstico, a veces con regresiones espontáneas, a menudo con linfocitosis, y una relativa larga supervivencia. Sin embargo, son casi siempre incurables y el paciente finalmente fallecerá por el linfoma. Se consideran linfomas indolentes el linfoma folicular (22% de todos los linfomas), el linfoma de la zona marginal (10%), el linfoma de linfocitos pequeños (5-7%), el linfoma linfoplasmacítico (1%) y la tricoleucemia (<1%). La leucemia linfocítica crónica (LLC) y el linfoma linfocítico de célula pequeña (LLP) son, a nivel biológico, la misma enfermedad. Todos los linfomas indolentes pueden en algún momento transformarse en un linfoma agresivo lo cual empeora su pronóstico.

---

Dra. Diana Páez Gutiérrez: Médico Nuclear, Consultora, Especialista en aplicaciones Clínicas de SPECT Y PET Siemens Molecular Imaging. Bogotá

**Linfomas agresivos.** Son un grupo diverso de linfomas que tienen en común su comportamiento clínico agresivo y al mismo tiempo su sensibilidad a los citostáticos, lo cual hace que una buena proporción se puedan curar. Los principales tipos son el linfoma linfoblástico, el linfoma de Burkitt y el linfoma difuso de células grandes B (LDCG-B), siendo este último el más frecuente de todos los linfomas (33-40%). A diferencia de los linfomas indolentes que suelen estar extendidos, casi la mitad de los LDCG-B de Novo están localizados (estadio I-II). Sin tratamiento son mortales, pero con tratamiento se consiguen remisiones en un 60-80% y de estos pueden curarse un 45-50%. El linfoma de células del manto (8%) es una entidad difícil de asignar a un grupo de linfomas. Por su corta supervivencia debería ser incluido entre los linfomas agresivos pero con la salvedad de ser normalmente incurables. Los linfomas T son poco frecuentes, también son un grupo muy heterogéneo y pueden tener un curso indolente o agresivo.

### Tratamiento

La elección del tratamiento en los linfomas no Hodgkin depende de la histología del tumor, su grado de extensión, el estado general del paciente, la edad y otros factores pronósticos, pero la mayoría de las decisiones terapéuticas dependen de la clasificación del paciente en un grupo de los siguientes: los linfomas indolentes, los linfomas agresivos y los linfomas agresivos con extensión al sistema nervioso central (linfomas linfoblásticos y linfoma de Burkitt) (3).

### Anticuerpos contra el linfoma no Hodgkin

La era moderna de la terapia del cáncer comenzó en 1975 con el descubrimiento de los anticuerpos monoclonales por Kohler y Milstein (4).

Los anticuerpos terapéuticos se han convertido en una gran estrategia en la oncología clínica debido a:

1. Su habilidad de unirse específicamente a células cancerígenas y crear un efecto antitumoral por la citólisis mediada por el complemento y, la citotoxicidad, por células dependientes de anticuerpos (anticuerpos no conjugados).
2. Su toxicidad es baja porque poseen como blanco las células tumorales y presentan un limitado impacto en las moléculas de los órganos no malignizados.
3. Poseen una gran capacidad de conjugación con radioisótopos y otras toxinas celulares (anticuerpos conjugados) (5, 6).
4. La posibilidad de caracterizar células y moléculas dianas a través del diagnóstico de laboratorio clínico.

A finales del 2002, fueron aprobados 6 anticuerpos anti-cáncer (Tabla 3)

### Radioinmunoterapia en el linfoma no Hodgkin

Como se observa en la Tabla 2, en noviembre de 1997 la U.S. Food and Drug Administration (FDA) aprobó el

**Tabla 1.** Clasificación OMS de las neoplasias linfoides (2).

<p><b>Neoplasia de células B</b></p> <p><b>Neoplasia de células precursoras B</b></p> <p>Leucemia/linfoma linfoblástico de células precursoras B</p> <p><b>Neoplasia de células B madura (periférica)</b></p> <p>Leucemia linfocítica crónica B/Linfoma linfocítico de célula pequeña B</p> <p>Leucemia prolinfocítica de células B</p> <p>Linfoma linfoplasmácito</p> <p>Linfoma de célula B de la zona marginal esplénico (+/- linfocitos vellosos)</p> <p>Leucemia de células peludas (tricoleucemia)</p> <p>Mieloma/Plasmacitoma</p> <p>Linfoma de célula B de la zona marginal extranodal-Linfoma tipo MALT</p> <p>Linfoma de células B de la zona marginal nodal [+/- células B monocitoides]</p> <p>Linfoma folicular</p> <p>Linfoma de células del manto</p> <p>Linfoma difuso de células B grandes</p> <p>Linfoma de células B grande mediastínico</p> <p>Linfoma primario de efusiones/cavidades</p> <p>Linfoma de Burkitt y de célula tipo Burkitt</p>
<p><b>Neoplasia de célula T y célula NK</b></p> <p><b>Neoplasia de células precursoras T</b></p> <p>Leucemia/linfoma linfoblástico de células T precursoras</p> <p><b>Neoplasias de células T maduras (periférica)</b></p> <p>Leucemia prolinfocítica de células T</p> <p>Leucemia linfocítica de células T granular</p> <p>Leucemia de células NK agresiva</p> <p>Linfoma/leucemia de células T del adulto (HTLV+)</p> <p>Linfoma de células T/NK extranodal, tipo nasal</p> <p>Linfoma de células T tipo enteropatía</p> <p>Linfoma de células T gamma-delta hepatoesplénico</p> <p>Linfoma de células T subcutáneo pseudopaniculítico</p> <p>Micosis fungoide/síndrome de Sézary</p> <p>Linfoma anaplásico de células grandes CD30+, primario cutáneo</p> <p>Linfoma de células T periférico, sin especificar</p> <p>Linfoma de células T angioinmunoblástico</p> <p>Linfoma anaplásico de célula grandes, primario de tipo sistémico</p>
<p><b>Linfoma de Hodgkin (Enfermedad de Hodgkin)</b></p> <p>Linfoma de Hodgkin nodular predominantemente linfocítico</p> <p>Linfoma de Hodgkin Clásico</p> <p>Linfoma de Hodgkin esclerosis nodular</p> <p>Linfoma de Hodgkin clásico rico en linfocitos</p> <p>Linfoma de Hodgkin celularidad mixta</p> <p>Linfoma de Hodgkin depleción linfocitaria</p>
<p>HTLV1: human T-cell leukemia virus; MALT: mucosa associated lymphoid tissue; NK:natural killer</p>

rituximab (Mabthera®, Rituxan®). Este es un anticuerpo quimérico dirigido al antígeno CD20 presente en las células B. Su indicación es el tratamiento de pacientes con LNH foliculares de bajo grado, refractarios o en recaída.

En febrero de 2002 la FDA aprobó el primer radiofármaco que combina el Itrio 90 (<sup>90</sup>Y), un radionucleido emisor de radiación β puro, con el anticuerpo monoclonal padre del rituximab, denominado ibritumomab. Este es una inmunoglobulina murina G1 (IgG1) kappa, dirigida al mismo epítope del antígeno CD20. Ambos componentes,

Tabla 3. Anticuerpos anti-cáncer aprobados

Nombre	Aprobado FDA	País	Tipo	Diana	Indicaciones
<i>Alemtuzumab (Campath)</i>	Mayo 2001	Alemania	AcM humanizado anti-cáncer, inmunosupresor	CD52	Leucemia Linfocítica crónica y Mielógena crónica y Esclerosis múltiple crónica progresiva
<i>Daclizumab (Zenapax)</i>	Marzo 2002	EUA	AcM IgG1 quimérico, inmunosupresor, anti-soriático; anti-diabético oftalmológico	IL-2R CD25	Rechazo al trasplante general y de la médula ósea, Uveítis, Esclerosis múltiple, Cáncer, Leucemia, general, Soriasis, Diabetes mellitus tipo 1, Asma y Colitis ulcerativa
<i>Rituximab (Rituxan)</i>	Noviembre. 1997	Japón	AcM IgG1 quimérico, anti-cáncer, anti-artrítico, inmunosupresor	CD20	Linfoma No-Hodgkin, Linfoma de células B, Leucemia linfocítica crónica, Artritis reumatoide, Púrpura Trombocitopénica
<i>Trastuzumab (Herceptin)</i>	Septiembre 1998	EUA	AcM IgG1 humanizado, anti-cáncer	P185 <sup>HER</sup>	Cáncer: de mama, de células no pequeñas del Pulmón y de Páncreas
<i>Gemtuzumab (Mylotarg)</i>	Mayo 2000	EUA	AcM IgG4 humanizado	CD33/ Caliqueamicina	Leucemia Mielógena aguda (pacientes mayores de 60 años)
<i>Ibritumomab (Zevalin)</i>	Febrero 2002	EUA	AcM IgG1 murino; anti-cáncer	CD20/ Itrio 90	Linfoma de bajo grado, folicular, transformado no-Hodgkin (relajado o refractario)
<i>Edrecolomab (Panorex)</i>	Enero 1995	Inglaterra	AcM IgG2A murino; anti-cáncer	Molécula de Adhesión Epitelial	Cáncer: de colon y recto

radionucleido y anticuerpo monoclonal, se unen mediante una molécula de tiuxetan (MX-DTPA) que actúa como un potente quelante. Este producto, <sup>90</sup>Y-Ibritumomab-Tiuxetan, se encuentra disponible en el mercado con el nombre comercial de Zevalin® (Figura 1).

Es la única radioinmunoterapia que combina, la capacidad dirigida de un anticuerpo monoclonal anti-CD20, con el poder citotóxico del radioisótopo Itrio-90 para destruir las células tumorales. Su efecto terapéutico se basa en la alta dosis de radiación proveniente de la radiación β del <sup>90</sup>Y, que es entregada a nivel celular y que está dirigida por el anticuerpo contra el antígeno de superficie CD20. Este efecto de “fuego cruzado” significa que las células malignas que no son accesibles al anticuerpo pueden ser destruidas a distancia por la radiación ionizante emitida. El <sup>90</sup>Y-Ibritumomab-Tiuxetan al ser un emisor de radiación β puro

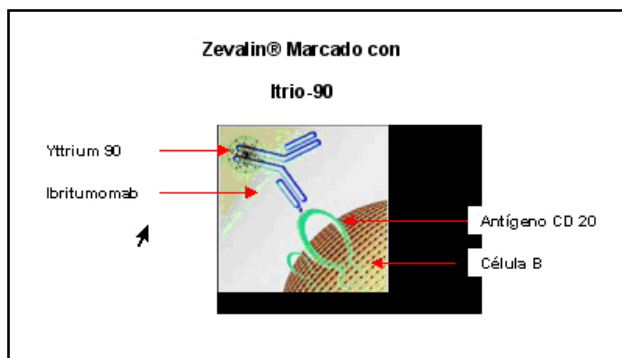


Figura 1. Esquema del acoplamiento a nivel de la superficie celular del anticuerpo monoclonal <sup>90</sup>Y-Ibritumomab-Tiuxetan (Zevalin) al receptor CD20.

reduce notablemente los riesgos de exposición a las radiaciones tanto del personal de salud como de los parientes y personas cercanas al paciente (7-8).

La aprobación del Zevalin ocasionó un incremento en el interés por inmunoradioterapia, más recientemente la FDA aprobó otro radiofármaco de características e indicaciones similares al Zevalin, se trata del tositumomab marcado con yodo 131 (I-131) conocido con el nombre comercial de Bexxar® (11).

El régimen terapéutico con ZEVALIN® (*ibritumomab tiuxetan*), esta indicado en:

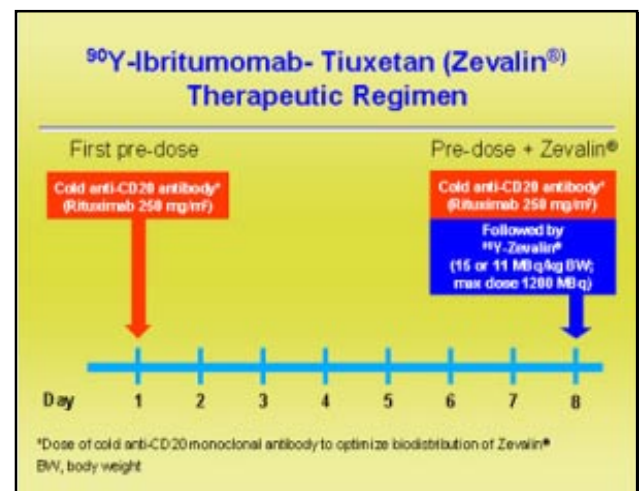


Figura 2. Protocolo de administración de Zevalin con dos dosis previas de rituximab (no radiactivo) en el día 1 y 8 para optimizar la biodistribución del radiofármaco.

1. Paciente con LNH folicular de bajo grado en recaída o refractario.
2. Pacientes con LNH transformado de células B en recaída o refractarios. incluyendo pacientes con linfoma folicular de células B que es refractario a la terapia con Rituxan® (*rituximab*).

Los requisitos habituales para administrar el tratamiento con Zevalin son:

1. Compromiso tumoral de la médula ósea no mayor a 25%.
2. Función renal adecuada.
3. Recuento de neutrófilos sobre 1500/ $\mu$ L.
4. Más de 100.000 plaquetas por  $\mu$ L.
5. Adecuada reserva de médula ósea.
6. La paciente no puede estar en embarazo o lactando.

Las indicaciones y restricciones antes establecidas se encuentran actualmente en plena revisión, existiendo varios protocolos de investigación en curso que consideran el empleo del radiofármaco en:

1. Etapas más tempranas del desarrollo de la enfermedad.
2. Consolidación post-quimioterapia.
3. Terapias combinadas.
4. Repetición del tratamiento radiactivo.
5. Tratamientos más agresivos en pacientes que no cumplen con las condiciones establecidas en el presente.
6. Segunda opción de tratamiento para pacientes que no pueden ser sometidos a trasplante de células madre.
7. La consolidación de la quimioterapia estándar en pacientes con linfoma de célula del manto (LCM), una variante agresiva del linfoma de células B.

El protocolo de aplicación (Figura 2) incluye una premedicación con dos inyecciones de rituximab (Mabthera® o Rituxan®) de 250 mg/m<sup>2</sup> de superficie corporal, una de ellas 8 días antes de la terapia radioactiva y la segunda previa a la administración del Zevalin. El propósito de esta premedicación es lograr una adecuada redistribución biológica del radiofármaco al provocar un bloqueo en los receptores CD20 de las células circulantes; con ello se logra mejorar la captación tumoral en un 18% a 92%. Las dosis recomendada de Zevalin es de 0.3 mCi/kg de peso corporal para pacientes con recuento de plaquetas entre 100.000 y 150.000 por  $\mu$ L y de 0.4 mCi/kg cuando el rango plaquetario está por encima de 150.000 por  $\mu$ L.

En general la progresión de los LNH foliculares, considerados de bajo grado, es lenta y con buena respuesta

inicial a las terapias convencionales; sin embargo, una vez que recaen y se hacen refractarios su pronóstico cambia radicalmente. El <sup>90</sup>Y-Ibritumomab-Tiuxetan ha demostrado ser altamente efectivo en este grupo de pacientes con tasa total de respuesta entre 67% y 80% y remisiones completas entre 15% y 43% (9, 10).

Los principales efectos adversos son hematológicos pudiéndose presentar: mielo supresión, neutropenia, trombocitopenia, seguidos de síntomas digestivos como náuseas, vómito y diarrea. Si bien la toxicidad hematológica del tratamiento así como los efectos adversos sobre otros sistemas es elevado, sus tasas suelen ser inferiores a las observadas con quimioterapia.

## Conclusión

La incorporación de la inmunoterapia y radioinmunoterapia han cambiado el enfoque terapéutico en oncología. En la actualidad un gran número de anticuerpos para tumores sólidos y neoplasias malignas hematopoyéticas se encuentran en fases iniciales y finales de sus ensayos clínicos y con seguridad en los años venideros presenciaremos el surgimiento de gran cantidad de nuevas posibilidades de terapia

## Referencias

1. **Harris NL, Jaffe ES, Diebold J, et al.** Lymphoma classification-from controversy to consensus. The REAL and WHO classification of lymphoid neoplasms. *Ann Oncol* 2000; **11**(Suppl 1):3-10.
2. **Lister TA, Crowther D, Sutcliffe, SB, et al.** Report of a committee convened to discuss the evaluation and staging of patients with Hodgkin's disease: Cotswold's meeting. *J Clin Oncol* 1987; **7**:1630-1636.
3. **Bociek RG, Armitage JO.** Hodgkin's disease and non-Hodgkin's lymphoma. *Curr Opin Hematol* 1999; **6**: 205-215.
4. **Carter P.** Improving the efficacy of antibody-based cancer therapies. *Nat Rev Cancer* 2001; **1**:118-129.
5. **Milenic DE.** Monoclonal antibody-based therapy strategies: providing options for the cancer patient. *Curr Pharm Des* 2002; **8**:1749-1764.
6. **Carter P.** Improving the efficacy of antibody-based cancer therapies. *Nat Rev Cancer* 2001; **1**:118-129.
7. **Goldenberg DM.** Targeted therapy of cancer with radiolabeled antibodies. *J Nucl Med* 2002; **43**:693-713.
8. **Gordon LI, Molina M, Witzig T et al.** Durable response after ibritumomab tiuxetan radioimmunotherapy for CD20+ B-cell Lymphoma: long term follow-up of a phase II study. *Blood* 2004;**103**:4429-4431.
9. **Wahl RL.** Tositumomab and I-131 Therapy in Non-Hodgkin's Lymphoma. *J Nucl Med* 2005;**46**:128S-140S.
10. **Wiseman GA, Witzig TE, et al.** Radioimmunotherapy of non-hodgkin's lymphoma using yttrium-90 labeled anti-cd20 monoclonal antibody therapy at mayo clinic: a single institution experience, Abstract No.: 118. Date: 02.10.2002 Hall: ANDES. Session time: 10:20:00 - 11:50:00 Session title: Hematology. Pres. time: 10:32:00 - 10:44:00 Pres. order number: 2